



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.021  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.021  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):265-269.

· 文献综述 ·

## 胆管癌干细胞研究进展

邓小峰, 王晓博 综述 熊力, 刘志鹏, 苗雄鹰, 文宇, 杨乐平 审校

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

### 摘要

肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有干细胞特性的细胞群体, 具有自我更新和分化为多种恶性肿瘤细胞能力, 拥有特征性的分子标记物与信号通路。笔者就用以鉴定胆管癌干细胞的各类标志物及信号通路进行阐述, 并结合胆管癌干细胞的靶向治疗方面进行讨论。

### 关键词

胆管肿瘤; 肿瘤干细胞; 分子标志物; 综述文献  
中图分类号: R735.8

## Research advances in cholangiocarcinoma stem cells

DENG Xiaofeng, WANG Xiaobo, XIONG Li, LIU Zhipeng, MIAO Xiongying, WEN Yu, YANG Leping

(Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

### Abstract

Tumor stem cells are a group of cells in tumor tissue with distinct molecular markers and specific signal pathways, which possess the properties of stem cells and the ability of self-renewal and differentiating to different tumor cells. In this paper, the authors address the molecular markers or signaling pathways for identification of cholangiocarcinoma stem cells, and also discuss the issues associated with the aspect of target therapy for cholangiocarcinoma.

### Key words

Bile Duct Neoplasms; Neoplastic Stem Cells; Molecular Marker; Review  
CLC number: R735.8

胆管癌在胆道系统恶性肿瘤中占据首位, 其中肝门部胆管癌最为常见。由于早期症状不典型, 因此肝门部胆管癌早期诊断的误诊率很高, 导致手术切除率低且预后较差, 肝内胆管癌、远端肝外胆管癌及肝门区肿瘤手术后的5年生存率分别为22%~44%、27%~37%和11%~41%<sup>[1]</sup>。在当

今外科技术取得长足进步的条件下, 即便是通过积极手术的胆管癌, 其复发率仍旧居高不下。因此, 与手术相结合的辅助化疗则显得尤为重要。

肿瘤干细胞是肿瘤组织内一小部分能够自我更新并有能力再生肿瘤细胞的细胞, 具有干细胞的自我更新和分化特性<sup>[2]</sup>, 并且拥有与肿瘤和干细胞相关的信号传导通路。1983年, Mackillop等<sup>[3]</sup>提出在所有的肿瘤细胞中都可能存在着一小部分细胞具有类似干细胞的特殊功能, 这一假说很快在白血病中得到证实<sup>[4]</sup>, 随后对脑肿瘤、黑色素瘤、肺癌、结肠癌等实体肿瘤的一系列研究同样发现了肿瘤干细胞的存在。自肿瘤干细胞的概念提出的数十年时间里, 研究者已在此领域陆续进行了大规模的研究, 其研究结果显示多数肿瘤拥有自

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81372628)。

收稿日期: 2014-09-20; 修订日期: 2015-01-26。

作者简介: 邓小峰, 中南大学湘雅二医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤光动力治疗方面的研究(王晓博为共同第一作者)。

通信作者: 文宇, Email: wenyu2861@163.com; 杨乐平, Email: yang\_leping@sina.com

身的肿瘤干细胞<sup>[5]</sup>。这部分细胞很可能与肿瘤的发生、复发及转移密切相关。

Sell等<sup>[6]</sup>于1989年在化学诱导肝癌大鼠模型上提出了胆管癌干细胞的存在。随后,一些研究人员证明了肝干细胞/祖细胞自我更新机制的紊乱是胆管细胞癌发生的一个早期事件<sup>[7]</sup>。然而,这些仍不足以解释胆管癌干细胞在胆管癌的发病机制中所起的作用。本综述旨在介绍可能存在的胆管癌干细胞相关分子标记物,为分离、鉴定胆管癌干细胞提供理论基础,并探讨基于胆管癌干细胞理论的新型治疗策略。

## 1 肿瘤干细胞分离

肿瘤干细胞在肿瘤组织中所占比例非常小,一般只占细胞总数的0.01%~2%<sup>[8]</sup>,只有将肿瘤干细胞从肿瘤组织中分离出来,后续的研究才能进行。目前常利用肿瘤干细胞表面特异性标记物来分离肿瘤干细胞<sup>[9]</sup>,即通过单克隆抗体或荧光素与相应的肿瘤干细胞表面标记物相结合,再利用一些分离技术,如免疫磁珠技术、流式细胞技术,将肿瘤干细胞分离出来。

### 1.1 流式细胞分选法 (fluorescence-activated cell sorting, FACS)

流式细胞分选法就是利用肿瘤干细胞与普通肿瘤细胞结合荧光素标记抗体能力的差异,通过流式细胞仪将肿瘤干细胞分选出来的一种方法。流式细胞分选法是目前应该最广泛的肿瘤干细胞分离方法,其特异性和敏感性均较高,2007年曹云新等<sup>[10]</sup>利用流式细胞仪分选法从肝癌细胞中成功分离出肿瘤干细胞。

### 1.2 免疫磁珠分选法 (magnetic-activated cell sorting, MACS)

免疫磁珠分选法是基于肿瘤干细胞表面的特异性标记物能与连接有磁珠的特异性单抗结合,在外部磁场的作用下,肿瘤干细胞因连接有单克隆抗体磁珠而停留在磁场中,而普通肿瘤细胞因不能与抗体结合而不能在磁场中停留,从而达到分离肿瘤干细胞的目的,目前分离胶质瘤干细胞常采用该方法,与流式细胞分选法相比,免疫磁珠分选法对设备要求相对较低,且对细胞损伤小,所获得的细胞纯度高,值得推广。

目前对于肿瘤干细胞的分离还有一些其他方法,包括旁群细胞 (side population, SP) 分选

法、无血清培养基 (serum-free medium, SFM) 分选法<sup>[8]</sup>等,但其获得的肿瘤干细胞纯度、应用范围不如上述两种方法。对肿瘤干细胞研究的基础是能够正确的分离并培养相应的肿瘤干细胞,而鉴别分离肿瘤干细胞初期重要的步骤即识别特异性的分子标记物。

## 2 胆管癌干细胞分子标记物

自从1994年Lapidot等<sup>[4]</sup>首次报道的具有CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>表型的人急性髓性白血病 (AML) 干细胞以来,越来越多的实体肿瘤干细胞被发现,肿瘤干细胞群体是各不相同的,某些具有特征性表面标记物的癌细胞具有干细胞活性,这些分子标记物可单独或联合使用来鉴别、分离肿瘤干细胞,而胆管癌干细胞同样具有特征性表面标记物。

### 2.1 CD133

CD133,也被称为prominin-1,是一种分子量较大的跨膜蛋白<sup>[11]</sup>,是传统造血干细胞、血液肿瘤及内皮祖细胞的标记物<sup>[12]</sup>,具有表达强度随着细胞的分化迅速下调的显著特点。Sussman等<sup>[13]</sup>发现CD133表达阳性细胞与实体肿瘤的发生、发展有关。

Suetsugu等<sup>[14]</sup>发现肝癌细胞系Huh-7中细胞表达CD133, Ma等<sup>[15]</sup>以CD133为分子标记,从人肝癌细胞系分离纯化肿瘤干细胞,与CD133<sup>-</sup>细胞相比,CD133<sup>+</sup>细胞具有更高的集落形成能力、增殖能力和体内成瘤能力。而最近的研究显示,CD133同样是包括胆管癌的一个重要的癌症干细胞标记物<sup>[16]</sup>,CD133阳性表达的细胞拥有更强的侵袭能力<sup>[17]</sup>。Shimada等<sup>[18]</sup>发现CD133表达阳性组的5年生存率明显低于CD133表达阴性组,且容易发生肝内转移。

以上结论只是一部分研究者取得的结果,并未得到公认, Fan等<sup>[16]</sup>检测CD133在54例胆管癌样本中的表达,并得出结论CD133的表达与肿瘤分化状态有关,其阳性表达多提示良好预后。从而对CD133作为胆管癌特异性干细胞标记物提出质疑。

如上实验均旨在验证CD133表达程度与胆管癌恶变程度之间的关系,然而结果存在争议。仍需进一步的大规模研究以阐明CD133的表达程度在胆管癌预后中所起的作用。

### 2.2 CD24

CD24也被称为热稳定抗原 (HAS),属于具

有高度糖基化跨膜多肽链的黏附分子,在多种肿瘤细胞中大量表达,与细胞形成、运动以及肿瘤细胞迁徙性生长有关<sup>[19]</sup>。CD24高表达的非小细胞肺癌、卵巢癌、肝细胞性肝癌患者预后较差<sup>[20]</sup>,CD24的高表达与胆管癌患者的淋巴转移显著相关,一个离体研究<sup>[21]</sup>显示CD24<sup>+</sup>胆管癌细胞较CD24<sup>-</sup>细胞具有更强的耐药性、黏附性、及转移能力,CD24已被证实高表达患者的生存中值明显小于低表达的个体<sup>[22]</sup>。CD24的表达高的患者其放疗效果较差<sup>[23]</sup>。

### 2.3 CD44

CD44是一种透明质酸的受体糖蛋白,同属于黏附分子家族的一员,是分布及广泛的细胞表面跨膜糖蛋白<sup>[24]</sup>,参与细胞相互作用、黏附以及迁移<sup>[25]</sup>。Al-Hajj等<sup>[5]</sup>使用CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>为标记物首次证实了乳腺癌存在肿瘤干细胞,而Li等<sup>[26]</sup>也证实从胰腺癌细胞分离的CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>细胞具有干细胞特性。

肝细胞癌的CD133<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>比CD133<sup>+</sup>/CD44<sup>-</sup>具有更强的致癌性<sup>[27]</sup>。而最新的研究证实表明CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EpCAM<sup>high</sup>胆管癌细胞要比CD24<sup>-</sup>CD44<sup>-</sup>EpCAM<sup>low</sup>细胞具有更高的致癌性<sup>[28]</sup>。

### 2.4 EpCAM

EpCAM是早期发现的肿瘤标记物之一,是一种钙离子非依赖型细胞间黏附分子<sup>[29]</sup>,参与Wnt信号传导通路,调控靶基因转录<sup>[30]</sup>。

EpCAM高表达也被当做某些癌症不良预后的标志之一<sup>[31]</sup>,可促进肿瘤细胞的侵袭转移, Kimura等<sup>[32]</sup>发现,与EpCAM阴性细胞相比,EpCAM阳性肝癌细胞具有更强的增殖能力和成瘤能力。尽管EpCAM已成为一种普遍认可的肿瘤干细胞特异性表面标记物,但其在胆管癌中的作用尚不明确。

### 2.5 其他潜在的标记物

CD34分子为高度糖基化的I型跨膜糖蛋白,属于钙黏蛋白家族,高选择性的表达于早期造血干/祖细胞、小血管内皮细胞和胚胎成纤维细胞表面<sup>[33]</sup>,Fiegel等<sup>[34]</sup>通过免疫组化证实,在儿童肝母细胞瘤中CD34<sup>+</sup>细胞具有干细胞特性,具有致瘤能力。

CD117是一种跨膜酪氨酸激酶受体,是c-kit受体膜外区分子表面抗原标志,可用于识别造血祖细胞。CD117可能是肝癌干细胞的候选表面分子标记物<sup>[35]</sup>,在肝细胞性肝癌的发生、发展中有重

要作用<sup>[36]</sup>,然而,尚未有报道证明CD117在胆管癌中表达。

## 3 胆管癌干细胞相关的信号通路

干细胞(stem cell, SC)最突出的特点是具有自我更新能力和多向分化潜能,其分化受多种信号传导途径的调节<sup>[37]</sup>,而正常情况下,干细胞的分化、更新受信号传导通路的严格调控,一旦某些信号传导通路异常,细胞将无限制生长,繁殖,形成肿瘤干细胞,这很可能是肿瘤发生的至关重要的早期事件<sup>[38]</sup>。但截至目前,有关胆管癌干细胞潜在信号通路的研究仍然较少。鉴于肝细胞癌和胆管癌细胞可能源自同种双效祖细胞,它们各自的肿瘤干细胞可能拥有一些共同的特异信号通路。

### 3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的调控失常是多种类型细胞发生癌变的主要原因之一,可能在控制未成熟的肿瘤干细胞方面起关键作用。Wnt/ $\beta$ -catenin作为高保守的信号通路,在器官发育的各个阶段均发挥重要作用<sup>[39]</sup>。Wnt是一类分泌型糖蛋白,通过自分泌或旁分泌发挥作用。Wnt通过卷曲家族跨膜受体蛋白(FZD),与细胞表面LRP5/LRP6相结合,引起胞内 $\beta$ -catenin积累,游离的 $\beta$ -catenin进入细胞核内,与T细胞转录因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)共同结合,形成复合体激活下游靶基因,如c-myc、cyclin-D1的转录<sup>[40]</sup>,促进肿瘤细胞的分化增殖,在胆管癌形成中起到重要作用。

### 3.2 Notch 通路

Notch信号途径同样具有高度保守性,由Notch受体(Notch1-4)、Notch配体(Jagged 1、Jagged 2、Delta-like ligand1-4)和CSL(一种DNA结合蛋白)组成,是维持干细胞生在和启动胚胎或胎儿出生后细胞分化的细胞信号系统,通过调控细胞的分化、增殖和凋亡从而影响正常组织和细胞生长、发育,同样也是肿瘤的发生的关键环节。研究<sup>[41]</sup>发现,Notch受体1型与3型与胆管癌的恶性进展及低生存率有关。

### 3.3 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路

Ras/Raf/Mek/Erk是“MAPK”众多通路中的一个,这一高保守信号通路存在与所有的真核细胞中,调控细胞增殖、分化、凋亡、转移等功能<sup>[42]</sup>,



Raf-1信号传导系统的异常激活在肝细胞癌发生过程中起着重要作用,包括肝细胞癌在内的多种肿瘤中均检测到该通路的异常激活<sup>[43]</sup>,研究显示,由Ras或Raf基因突变导致的Ras/Raf/Mek/Erk信号通路阻断发生于超过6成的胆管癌样本中,这表明这些信号在胆管癌的致癌作用起到重要作用。

#### 4 胆管癌干细胞靶向治疗的可能性

肿瘤的多药耐药是导致肿瘤难以根治、化疗失败和肿瘤复发的主要原因<sup>[44]</sup>。已有研究<sup>[45]</sup>证明,肿瘤干细胞具有化疗抗性和抗放射性以及促进血管发生的特异性。肿瘤干细胞能表达ATP结合框转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC),使其能泵出抗肿瘤药物和毒性物质;肿瘤干细胞类似正常干细胞的活跃的DNA修复能力以及抗凋亡能力同样有助于肿瘤在化疗和放疗中存活<sup>[46]</sup>,因此,针对肿瘤干细胞的靶向治疗与传统抗癌疗法结合的治疗方案可有效地消除肿瘤细胞并控制癌症复发。

CD133抑制剂可抑制肿瘤在重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠模型体内的生长<sup>[47]</sup>。CD44基因沉默对胆管癌细胞株的侵袭性、迁移性和黏附性均有显著的影响<sup>[48]</sup>。应用siRNA技术的CD24抑制剂还可显著降低胆管癌细胞的侵袭能力<sup>[22]</sup>。如上实验结果均提示针对于肿瘤干细胞表面标记物的靶向治疗是一种极具前景的胆管癌治疗策略。

#### 5 展 望

肿瘤干细胞学说的提出是人类征服恶性肿瘤的里程碑,为诊断、治疗恶性肿瘤提供了一个全新的思路,较好的解释了肿瘤复发、转移、耐药性问题。因此,有效的针对胆管癌干细胞治疗是提高胆管癌治愈率、减少复发、延长患者生命的有效途径。尽管现有的研究成果很大程度上提示了胆管癌干细胞靶向治疗的优越性,但几个关键问题仍有待解决。由于所研究的标记物及信号通路在大多数正常干细胞中也有表达,因此通过标记物和信号通路的靶向治疗的副作用难以估量,如何正确的识别胆管癌干细胞、如何有选择的杀伤胆管癌干细胞,同时不对正常干细胞产生严重的毒副作用都是今后努力方向,相信随着研究的不断深入,胆管癌干细胞的相关问题会得到进一步

阐明,针对胆管癌干细胞的靶向药物也会出现,最终能够提高胆管癌治愈率。

#### 参考文献

- [1] 韩大力,王克山,于甬华.胆管癌的诊断与治疗研究进展[J].山东医药,2013,53(42):100-103.
- [2] 单魁中,华海清.肝癌干细胞的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(3):272-276.
- [3] Mackillop WJ, Ciampi A, Till JE, et al. A stem cell model of human tumor growth: implications for tumor cell clonogenic assays[J]. J Natl Cancer Inst, 1983, 70(1):9-16.
- [4] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice[J]. Nature, 1994, 367(6464):645-648.
- [5] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(7):3983-3988.
- [6] Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma[J]. Am J Pathol, 1989, 134(6):1347-1363.
- [7] Chiba T, Zheng YW, Kita K, et al. Enhanced self-renewal capability in hepatic stem/progenitor cells drives cancer initiation[J]. Gastroenterology, 2007, 133(3):937-950.
- [8] 宋东颖,王毅,孙岚,等.肿瘤干细胞理论及肿瘤干细胞分离和鉴定研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(5):674-679.
- [9] 王瑞海.肿瘤干细胞的分离培养及生物学特性[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(27):5087-5090.
- [10] 曹云新,千年松,杨安钢,等.流式细胞分选术和Rho123在分离MHCC97肿瘤干细胞中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(46):9272-9275.
- [11] 张华,李苏宜. CD133与肿瘤干细胞研究进展[J]. 癌症, 2010, 29(3):259-264.
- [12] Mizrak D, Brittan M, Alison M. CD133: molecule of the moment[J]. J Pathol, 2008, 214(1):3-9.
- [13] Sussman LK, Upalakalin JN, Roberts MJ, et al. Blood markers for vasculogenesis increase with tumor progression in patients with breast carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2003, 2(3):255-256.
- [14] Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 351(4):820-824.
- [15] Ma S, Chan KW, Hu L, et al. Identification and Characterization of Tumorigenic Liver Cancer Stem/Progenitor Cells[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7):2542-2556.
- [16] Fan L, He F, Liu H, et al. CD133: a potential indicator for differentiation and prognosis of human cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2011, 11:320.
- [17] Yoshikawa S, Zen Y, Fujii T, et al. Characterization of CD133+ parenchymal cells in the liver: histology and culture[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(39):4896-4906.

- [18] Shimada M, Sugimoto K, Iwahashi S, et al. CD133 expression is a potential prognostic indicator in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(8):896-902.
- [19] Riener MO, Vogetseder A, Pestalozzi BC, et al. Cell adhesion molecules P-cadherin and CD24 are markers for carcinoma and dysplasia in the biliary tract[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(11):1558-1565.
- [20] Lee HJ, Choe G, Jheon S, et al. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5):649-657.
- [21] Keeratichamroen S, Leelawat K, Thongtawee T, et al. Expression of CD24 in cholangiocarcinoma cells is associated with disease progression and reduced patient survival[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4):873-881.
- [22] Keeratichamroen S, Leelawat K, Thongtawee T, et al. Expression of CD24 in cholangiocarcinoma cells is associated with disease progression and reduced patient survival[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(4):873-881.
- [23] Agrawal S, Kuvshinoff BW, Khoury T, et al. CD24 expression is an independent prognostic marker in cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(4):445-451.
- [24] 莘长明. CD44在肝细胞癌中的表达及其与复发转移的关系[D]. 天津:天津医科大学, 2013:3-40.
- [25] 常国强. CD44在肿瘤中的生物学功能研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2013:11-114.
- [26] Li C, Heidt D G, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. *Cancer Research*, 2007, 67(3):1030-1037.
- [27] Zhu Z, Hao X, Yan M, et al. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(9):2067-2078.
- [28] Wang M, Xiao J, Jiang J, et al. CD133 and ALDH may be the molecular markers of cholangiocarcinoma stem cells[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(8):1996-1997.
- [29] 张丽, 张声. EpCAM的表达与肿瘤的发生和发展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(4):323-327.
- [30] Yamashita T, Budhu A, Forgues M, et al. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22):10831-10839.
- [31] Kim H, Park C, Han KH, et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(2):298-304.
- [32] Kimura O, Takahashi T, Ishii N, et al. Characterization of the epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)+ cell population in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10):2145-2155.
- [33] 隋建华. CD34分子特征及其表达调控[J]. *国外医学:输血及血液学分册*, 1999, 22(2):69-72.
- [34] Fiegel HC, Glüer S, Roth B, et al. Stem-like cells in human hepatoblastoma[J]. *J Histochem Cytochem*, 2004, 52(11):1495-1501.
- [35] 容雁, 王云霞, 孙立新, 等. CD117阳性细胞亚群在肝癌细胞系HepG2中的分离及其特性[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(36):3649-3655.
- [36] 何怡, 王东, 李增鹏, 等. CD117、C-erbB-2蛋白在原发性肝细胞性肝癌中的表达及意义[J]. *消化外科*, 2005, 4(2):103-107.
- [37] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859):105-111.
- [38] Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4):1883-1890.
- [39] 张维, 刘爽, 徐宁志. Wnt信号传导通路及其在肿瘤发生中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(10):1201-1205.
- [40] Tokumoto N, Ikeda S, Ishizaki Y, et al. Immunohistochemical and mutational analyses of Wnt signaling components and target genes in intrahepatic cholangiocarcinomas[J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(4):973-980.
- [41] Yoon HA, Noh MH, Kim BG, et al. Clinicopathological significance of altered Notch signaling in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(35):4023-4030.
- [42] O'Neill E, Kolch W. Conferring specificity on the ubiquitous Raf/MEK signalling pathway[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(2):283-288.
- [43] Teufel A, Staib F, Kanzler S, et al. Genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(16):2271-2282.
- [44] 孙建聪, 连其周, 夏建川. 肿瘤干细胞研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(24):1973-1976.
- [45] 储亮, 黄强, 董军, 等. 肿瘤干细胞的耐药性及其治疗策略[J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(11):868-872.
- [46] 李媛, 周建炜, 李惠良. 克服肿瘤干细胞耐药性的策略和思路[J]. *医学与哲学*, 2011, 32(6):31-33.
- [47] Smith LM, Nesterova A, Ryan MC, et al. CD133/prominin-1 is a potential therapeutic target for antibody-drug conjugates in hepatocellular and gastric cancers[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(1):100-109.
- [48] Pongcharoen P, Jinawath A, Tohtong R. Silencing of CD44 by siRNA suppressed invasion, migration and adhesion to matrix, but not secretion of MMPs, of cholangiocarcinoma cells[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(8):827-839.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 邓小峰, 王晓博, 熊力, 等. 胆管癌干细胞研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):265-269. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.021

**Cite this article as:** DENG XF, WANG XB, XIONG L, et al. Research advances in cholangiocarcinoma stem cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(2):265-269. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.021